



TITLE:

尿路性器悪性腫瘍における血清  
ImmunosuppressiveAcid  
Protein(IAP)の臨床的意義

AUTHOR(S):

岡田, 茂樹; 切目, 茂; 川崎, 利博; 神原, 朱実; 金原, 裕  
則; 高崎, 登; 宮崎, 重; 稲井, 真弥

---

CITATION:

岡田, 茂樹 ...[et al]. 尿路性器悪性腫瘍における血清ImmunosuppressiveAcid  
Protein(IAP)の臨床的意義. 泌尿器科紀要 1988, 34(3): 411-418

ISSUE DATE:

1988-03

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/119513>

RIGHT:

## 尿路性器悪性腫瘍における血清 Immunosuppressive Acid Protein (IAP) の臨床的意義

大阪医科大学泌尿器科学教室 (主任: 宮崎 重教授)

岡田 茂樹, 切目 茂, 川崎 利博, 神原 朱実

金原 裕則, 高崎 登, 宮崎 重

大阪医科大学中央検査部 (主任: 稲井真弥教授)

稲 井 真 弥

### EVALUATION OF IMMUNOSUPPRESSIVE ACID PROTEIN IN GENITOURINARY MALIGNANT DISEASES

Shigeki OKADA, Shigeru KIRIME, Toshihiro KAWASAKI,  
Akemi KANBARA, Hironori KANEHARA, Noboru TAKASAKI  
and Shigeru MIYAZAKI

*From the Department of Urology, Osaka Medical School  
(Director: Prof. S. Miyazaki)*

Shinya INAI

*From the Department of Clinical Laboratory, Osaka Medical School  
(Director: Prof. S. Inai)*

Clinical significance of serum immunosuppressive acid protein (IAP) was evaluated on the basis of experience on 55 patients with genitourinary malignant disease and 49 control patients. Although the measurement of serum level of IAP is not good enough to diagnose early stage of cancer, patients with 800  $\mu\text{g/ml}$  or more of serum IAP can be suspected to have malignant diseases.

With the exception of prostatic cancer, both mean serum level and positive rate of IAP were higher in patients with high stage of disease than in those with low stage. Furthermore, on an individual basis, serum level of IAP was elevated with the progress of malignant tumor and was reduced with effective treatment. Thus, serum IAP is considered as a valuable nonspecific tumor marker in monitoring clinical course of genitourinary malignant diseases except for cancer of the prostate. In patients with advanced prostatic cancer, no definite correlation was seen between serum IAP and stage of disease, histopathological finding or serum prostatic acid phosphatase.

**Key words:** Immunosuppressive acid protein, Genitourinary malignant disease, Tumor marker

#### 緒 言

人口の高齢化にともない、泌尿器科領域においても悪性腫瘍患者は年々増加する傾向にあり、その診断のみならず治療効果や予後を判定するうえで、腫瘍マーカーは画像診断とともに臨床上重要な課題となっている。1977年に松田ら<sup>1)</sup>によって担癌動物の血清中に発見された IAP (immunosuppressive acid protein) は、正常の血清成分として存在する  $\alpha_1$ -acid glycoprotein と同じ抗原性をもつ糖蛋白であり<sup>2)</sup>、悪性腫瘍患者とくに high stage の患者の血清中に増加して

いることが見出され、近年、腫瘍マーカーの一つとして臨床に応用されるようになってきた<sup>2-9)</sup>。そこで、われわれは1985年6月から1986年9月までの間に大阪医科大学泌尿器科で経験した症例をもとに、尿路性器悪性腫瘍における血清 IAP の臨床的意義について検討した。

#### 対象および方法

1985年6月から1986年9月までの1年4カ月間に、大阪医科大学泌尿器科に入院した55例の尿路性器悪性腫瘍患者を対象とした。その内訳は、膀胱癌23例、腎

細胞癌14例, 前立腺癌13例, 睪丸腫瘍2例, 陰茎癌3例であった。また, 同期間中に経験した尿路結石症や前立腺肥大症などの良性疾患患者31例および血液透析患者18例を対照とした。

血清 IAP 値の測定は, 治療前および治療開始後は原則として4週間毎に行った。当施設では, 血清 IAP の正常値は  $500 \mu\text{g/ml}$  以下とされているため,  $501 \mu\text{g/ml}$  以上の値を示したものを IAP 陽性とした。なお, 血清 IAP 値の測定には SRID 法を応用した IAP プレート (細菌化学研究所, 仙台) を用い, 定められた方法に従って測定した。

各悪性腫瘍患者について, 血清 IAP 値, IAP 陽性率と腫瘍の病期 (stage), 組織学的悪性度 (grade) との関係を検討し, さらに前立腺癌においては, IAP と PAP (prostatic acid phosphatase) との関連性についても検討した。また, 手術侵襲の血清 IAP 値におよぼす影響を知るために, 良性疾患患者を対象として, 術後経時的に血清 IAP 値を測定した。

## 結 果

良性疾患患者31例の血清 IAP 値は  $280 \sim 810 \mu\text{g/ml}$

に分布し, その平均値は  $424 \mu\text{g/ml}$  で7例 (17%) が IAP 陽性であった (Fig. 1)。血液透析患者18例の血清 IAP 値および IAP 陽性率は  $486 (330 \sim 760) \mu\text{g/ml}$ , 29% (5/18) であった (Fig. 1)。一方, 悪性腫瘍患者55例の治療前の血清 IAP 値は  $107 \sim 1,610 \mu\text{g/ml}$  に分布し, その平均値は  $531 \mu\text{g/ml}$  で23例 (41%) が IAP 陽性であった (Fig. 1)。しかし, 統計学的には, 良性疾患群, 血液透析群と悪性腫瘍群との間に有意差は認められなかった。

腫瘍の原発臓器別にみると, 膀胱癌では治療前の血清 IAP 値および IAP 陽性率はそれぞれ  $416 \pm 172$  (mean  $\pm$  SD)  $\mu\text{g/ml}$  および17%であり, 他の悪性腫瘍 (腎細胞癌:  $612 \pm 272 \mu\text{g/ml}$ , 50%; 前立腺癌:  $542 \pm 349 \mu\text{g/ml}$ , 62%; 睪丸腫瘍:  $1,080 \pm 750 \mu\text{g/ml}$ , 100%; 陰茎癌:  $641 \pm 274 \mu\text{g/ml}$ , 67%) と比較すると低い傾向がみられた (Fig. 1)。

前立腺癌を除く42例の悪性腫瘍患者について, stage と治療前の血清 IAP 値の関係をみると, Fig. 2 に示したように, T<sub>1</sub> では  $402 \pm 149 \mu\text{g/ml}$  と低値であったが, T<sub>2</sub> では  $462 \pm 180 \mu\text{g/ml}$ , T<sub>3</sub> では  $626 \pm 253 \mu\text{g/ml}$ , T<sub>4</sub> では  $1,108 \pm 462 \mu\text{g/ml}$  であり, stage の

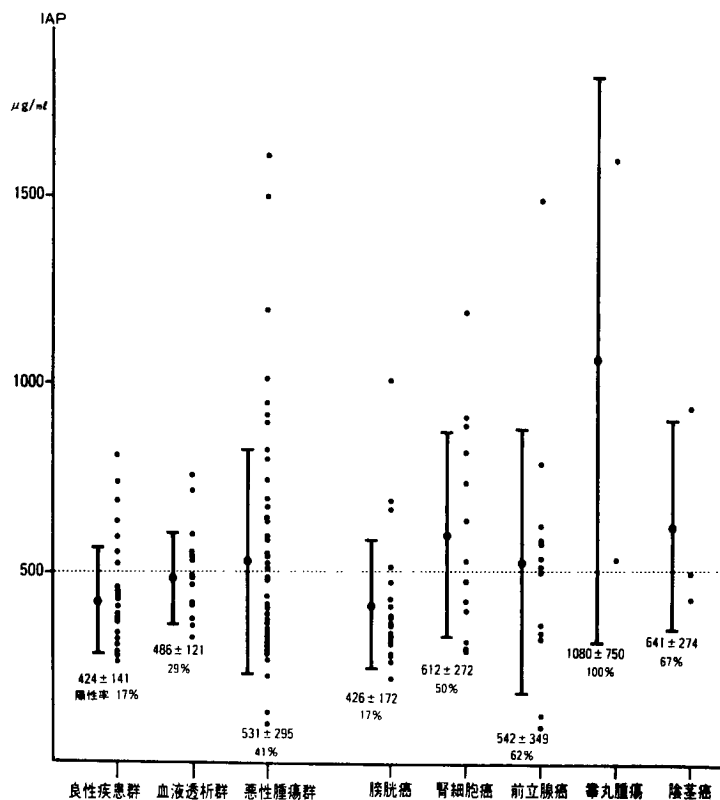


Fig. 1. 良性疾患, 血液透析および悪性腫瘍患者の血清 IAP 値。

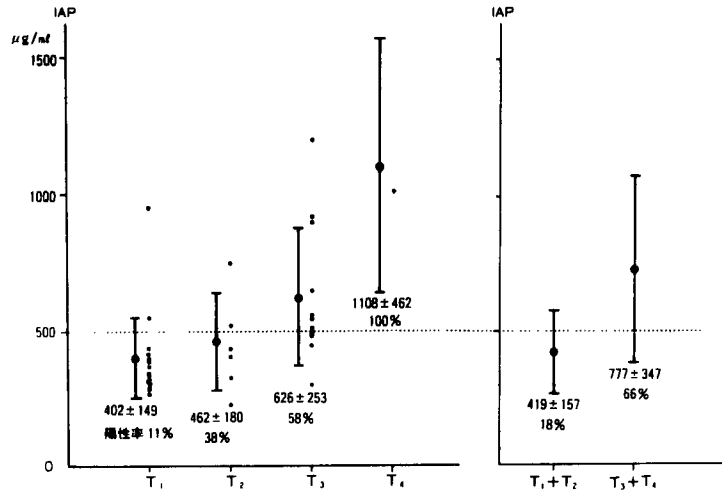


Fig. 2. 膀胱癌, 腎細胞癌, 睪丸腫瘍, 陰茎癌患者の stage と血清 IAP 値との関係.

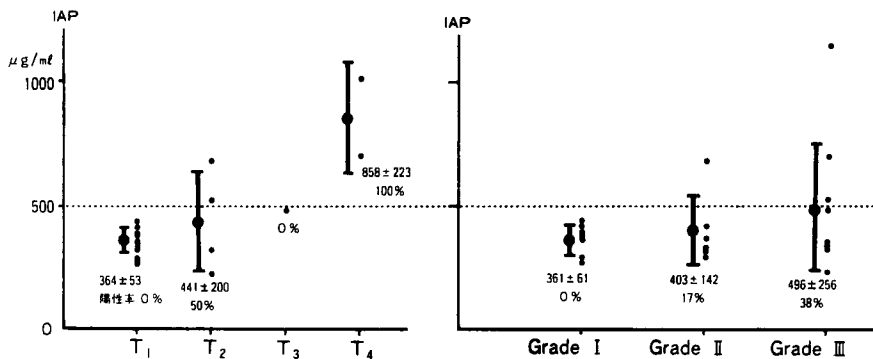


Fig. 3. 膀胱癌患者の血清 IAP 値と stage, grade との関係.

進行にともなって明らかに血清 IAP は高値を示した。IAP 陽性率についても stage との相関性が認められた (T<sub>1</sub>: 11%, T<sub>2</sub>: 38%, T<sub>3</sub>: 58%, T<sub>4</sub>: 100%)。また, T<sub>1,2</sub> の 27 例と T<sub>3,4</sub> の 15 例の 2 群にわけると, T<sub>1,2</sub> 群の血清 IAP 値, IAP 陽性率がそれぞれ 419±157 μg/ml, 18%であったのに対し, T<sub>3,4</sub> 群では, 777±347 μg/ml, 66%であり, 両群間に危険率 5%で有意差が認められた (Fig. 2)。

つぎに, 比較的症例数が多かった膀胱癌, 腎細胞癌および前立腺癌について, 各腫瘍別に治療前の血清 IAP 値, IAP 陽性率と stage および grade との関係を検討した。膀胱癌の血清 IAP 値, IAP 陽性率を stage 別にみると, T<sub>1</sub> では 364±53 μg/ml, 0%であったのに対し, T<sub>4</sub> では 858±223 μg/ml, 100%であった (Fig. 3)。また, grade 別にみても, Fig. 3 に示したように, grade が高くなるほど血清 IAP 値, IAP 陽性率とも高くなる傾向がみられた (G I:

361±61 μg/ml, 0%; G II: 403±142 μg/ml, 17%; G III: 496±256 μg/ml, 38%)。Fig. 4 は, 腎細胞癌における治療前の血清 IAP 値, IAP 陽性率と stage および grade との関係を示したものであるが, 膀胱癌と同様に, high stage, high grade の患者では血清 IAP 値, IAP 陽性率とも高くなる傾向が認められた。しかしながら, 膀胱癌, 腎細胞癌の症例中, low stage で high grade であった 3 例の血清 IAP 値は 230, 525, 750 μg/ml と比較的低かった。

一方, 前立腺癌は high stage の症例のみであったが, stage C の血清 IAP 値, IAP 陽性率はそれぞれ 539±159 μg/ml, 71%であり, stage D (545±512 μg/ml, 50%) と比較しても有意差は認められなかった (Fig. 5)。組織学的には全例とも腺癌であり, その分化度に応じて症例を 3 群にわけてそれぞれの血清 IAP 値, IAP 陽性率を比較検討してみたが, Fig. 5 に示したように, 各群間には有意差は認められなかつ

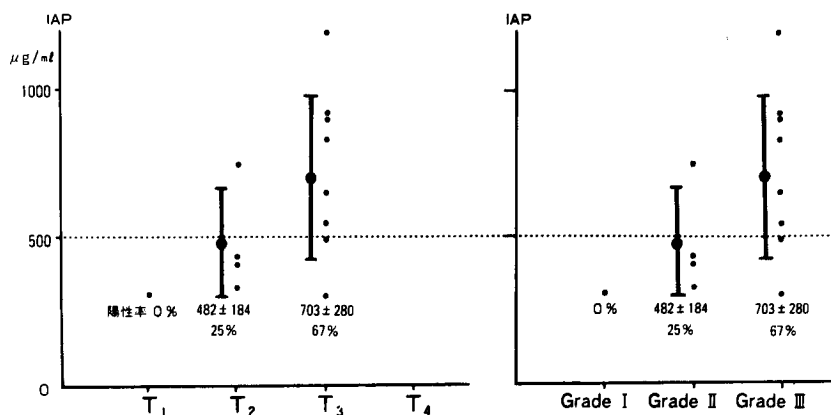


Fig. 4. 腎細胞癌患者の血清 IAP 値と stage, grade との関係。

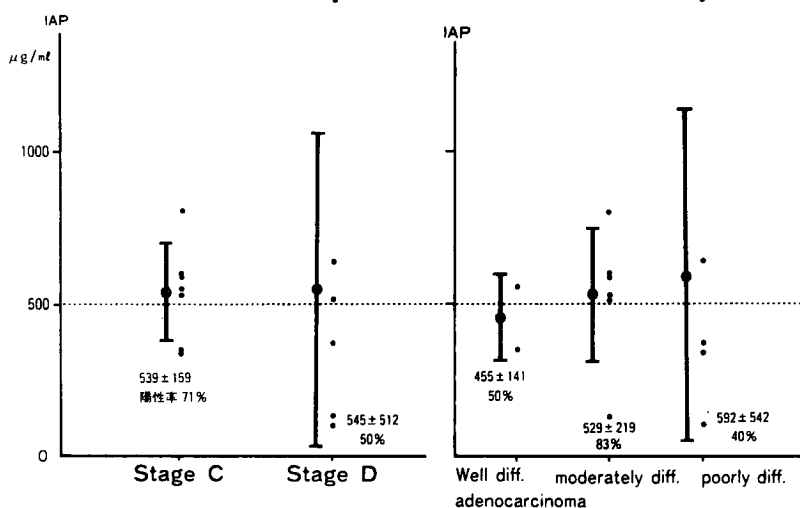


Fig. 5. 前立腺癌患者の血清 IAP 値と stage, 組織所見との関係。

た (well diff. adenocarcinoma:  $455 \pm 141 \mu\text{g/ml}$ , 50%; moderately:  $529 \pm 219 \mu\text{g/ml}$ , 83%; poorly:  $592 \pm 542 \mu\text{g/ml}$ , 40%). Fig. 6 は13例の前立腺癌患者について、治療前および治療開始後の経過中に同時測定した IAP と PAP の関係を示したものである。全測定回数51回のうち IAP, PAP とともに正常あるいはともに異常高値であったのは31回 (61%), どちらか一方が正常で他方が異常高値であったのは20回 (39%) であった。またおのおのの測定値についても、PAP 値が  $40 \text{ ng/ml}$  以上と極めて高い場合にはすべて IAP も陽性であったが、IAP と PAP との間に有意の相関は認められなかった (Fig. 6)。

今回対象とした55例のうち、経過中に癌死したものは4例であった。Fig. 7 はこれらの症例の初診時か

ら死亡するまでの血清 IAP 値の変動を示したものであるが、いずれの症例においても、死亡直前の血清 IAP は  $1,000 \mu\text{g/ml}$  以上の高値を示していた。

つぎに、血清 IAP が腫瘍マーカーとして有用であった代表的な2症例の臨床経過について述べる。症例1は24歳の右睾丸腫瘍患者 (T<sub>4b</sub>, N<sub>x</sub>, M<sub>1</sub>) で、Fig. 8 はその臨床経過を示したものである。本症例は初診時にすでに多発性の肺転移を認め、血清 IAP, HCG,  $\beta$ -HCG はそれぞれ  $1,610 \mu\text{g/ml}$ ,  $370,000 \text{ mIU/ml}$ ,  $4,500 \text{ ng/ml}$  といずれも高値を示していた。組織学的には immature teratoma の成分を含む choriocarcinoma であった。除手術および Einhorn regimen (cisplatin, vinblastine, bleomycin の併用療法) による化学療法を1クール施行した時点では、血清 IAP

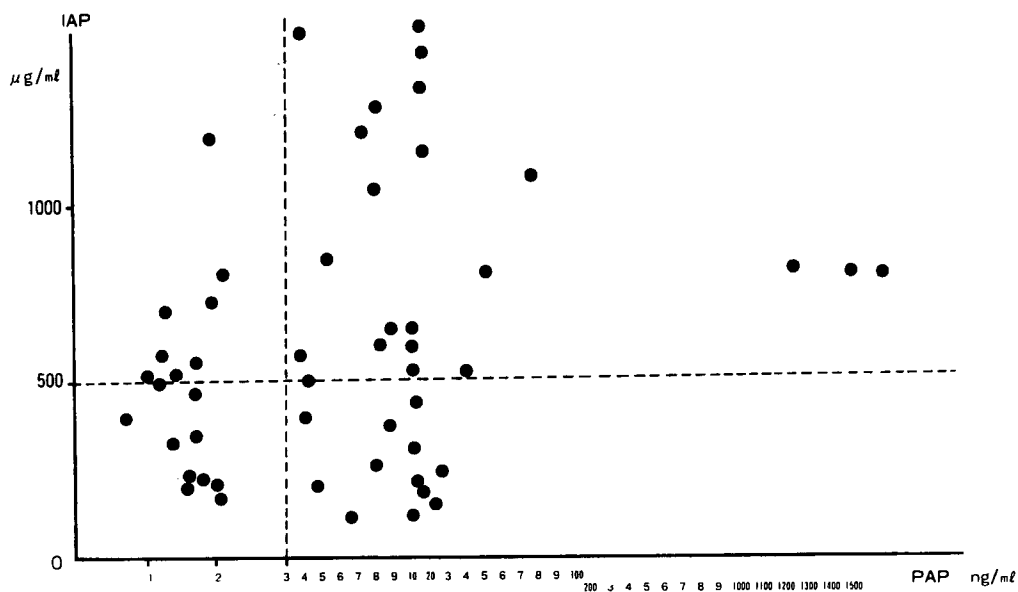


Fig. 6. 前立腺癌患者の血清 I A P 値と P A P 値との関係.

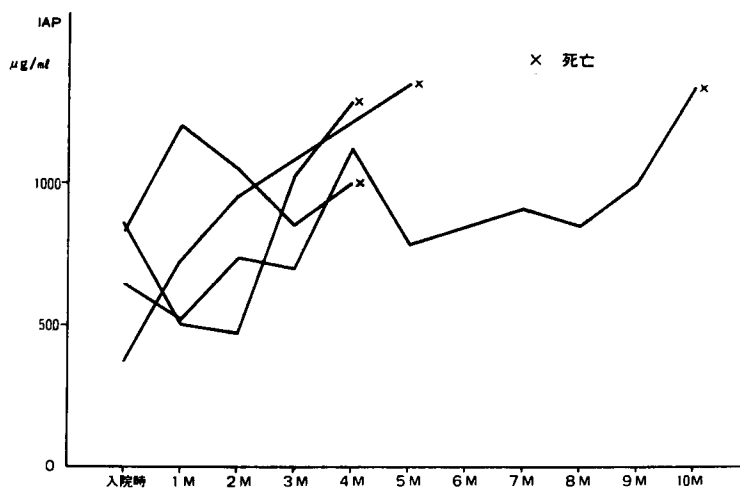


Fig. 7. 死亡症例の血清 I A P 値の変動.

値は  $870 \mu\text{g/ml}$  に低下し HCG および  $\beta\text{-HCG}$  の値もそれぞれ  $44,000 \text{ mIU/ml}$ ,  $770 \text{ ng/ml}$  に低下した. Einhorn regimen による化学療法を 4 クール施行した時点では, 肺転移巣は著明に縮小し, 血清 IAP 値も  $420 \mu\text{g/ml}$  まで低下した. しかしながら, その後血清 IAP 値, HCG 値,  $\beta\text{-HCG}$  値の再上昇とともに肺転移巣が再び増大傾向を示してきたため, etoposide による化学療法を行い現在に至っている. 本症例においては, 血清 IAP 値の推移は臨床経過をよく反映し, HCG 値,  $\beta\text{-HCG}$  値の推移とも良く相関

していたが, 血清 IAP 値の上昇は, HCG 値,  $\beta\text{-HCG}$  値の上昇に比べて 10~20 日ほど遅れる傾向がみられた.

症例 2 は, 74 歳男性, 右腎細胞癌 ( $T_3$ ,  $N_0$ ,  $M_0$ , stage III, grade II) で, Fig. 9 はその臨床経過を示したものである. 初診時の血清 IAP 値は  $580 \mu\text{g/ml}$  であり, 右根治的腎摘除術後に一過性の上昇 ( $1,000 \mu\text{g/ml}$ ) をきたしたが, 術後 7 週目には正常となった. この間, 右腎摘除部に計  $4,000 \text{ rad}$  の放射線療法を施行した. 術後 7 カ月以上経過した現在も, 血

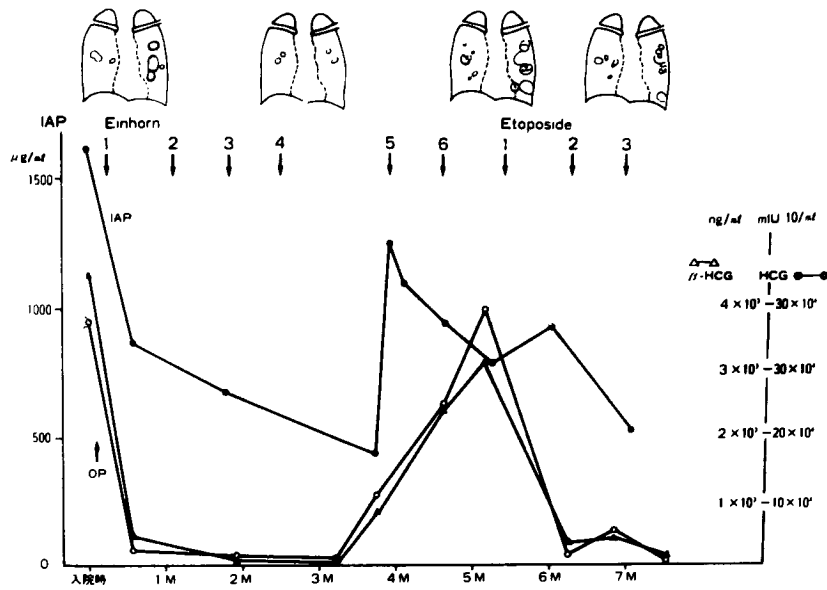


Fig. 8. 症例 1, 23歳, 男性 右睪丸腫瘍, choriocarcinoma with immature teratoma, T<sub>3</sub> N<sub>0</sub> M<sub>0</sub>

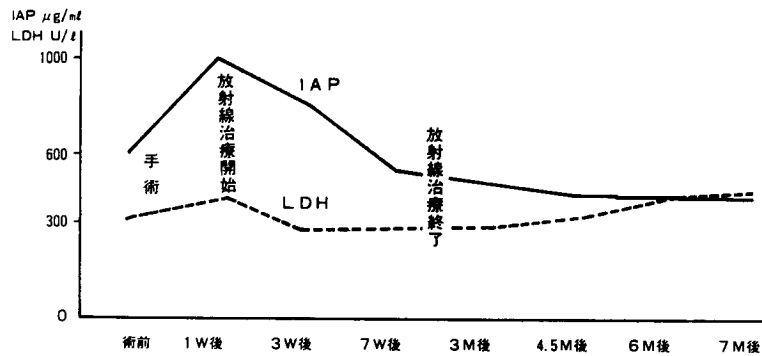


Fig. 9. 症例 α, 74歳, 男性 右腎細胞癌, Stage III, Grade II, pT<sub>3</sub> N<sub>0</sub> M<sub>0</sub>.

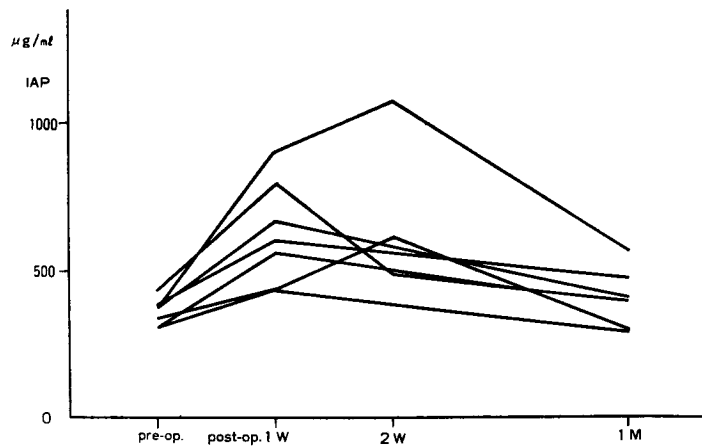


Fig. 10. 良性疾患患者における術後の血清 IAP 値の変動

清 IAP 値は正常域にあり, 臨床的に再発や遠隔転移の徴候は認められていない。

対象とした55例の悪性腫瘍患者のうち, 上述した症例2のように術前の血清 IAP 値が比較的低いものでは, 術後に血清 IAP 値の一過性の上昇が認められた。そこで, 前立腺肥大症や尿路結石症などの良性疾患患者を対象として, 手術侵襲の血清 IAP 値におよぼす影響について検討したところ, Fig. 10 に示したように, 血清 IAP 値は術後1~2週で最高値に達し, 術後1ヵ月では術前の値に復していた。

## 考 察

腫瘍マーカーとして現在臨床的に応用されているものには, 主として腫瘍細胞で産生されることが生化学的ならびに組織化学的に証明されている物質(狭義の腫瘍マーカー)のみではなく, 腫瘍の存在に対する生体反応として腫瘍細胞以外の細胞で産生される物質も含まれており, IAP もその一つである<sup>14-16)</sup>。IAP の主な産生細胞はマクロファージと考えられている<sup>14-16)</sup>。生化学的には分子量 59,000, 等電点 3.0~3.3 で  $\alpha_1$ -acid glycoprotein に類似した酸性糖蛋白であり<sup>14)</sup>。生物学的活性としては種々の免疫抑制作用が明らかにされている<sup>17)</sup>。

今回の成績では, 泌尿器科領域における良性疾患患者の平均血清 IAP 値および IAP 陽性率は 424  $\mu\text{g/ml}$ , 17%であった。血液透析患者は一般に免疫能の低下が示唆されており<sup>18)</sup>。今回の成績でも血清 IAP 値および IAP 陽性率は良性疾患患者と比べるとやや高かった。尿路性器悪性腫瘍患者では血液透析患者よりもさらに血清 IAP 値, IAP 陽性率とも高い傾向がみられたものの, 悪性腫瘍患者に特異的ではなく, したがって, 血清 IAP 値の測定は悪性腫瘍の早期診断的価値やスクリーニング法としての有用性があるとは言いがたい。しかしながら, 良性疾患, 血液透析患者では 810  $\mu\text{g/ml}$  以上の高値を示したものはなかったことから, 血清 IAP 値が極度に高い場合には, 悪性腫瘍の存在を疑って精査を進めるべきであると考えられた。

腫瘍の原発臓器別にみた場合, 膀胱癌では他の悪性腫瘍と比較すると血清 IAP 値, IAP 陽性率ともやや低い傾向がみられたが, これは症例の偏り, すなわち stage の低い症例が膀胱癌に多かった結果であると思われる。

前立腺癌を除く悪性腫瘍患者においては, 全体としてみても, また比較的症例数の多かった膀胱癌と腎細胞癌についてみても, 治療前の血清 IAP 値および

IAP 陽性率と stage との間に正の相関がみられ, 血清 IAP の測定は治療前の stage 診断に有用であると考えられた。膀胱癌と腎細胞癌において, 血清 IAP 値, IAP 陽性率は grade との間にも相関がみられたが, low stage で high grade の患者の血清 IAP 値は比較的低値であったことから, 血清 IAP 値と grade との相関性は, high stage の症例では high grade なものが多かったためではないかと考えられた。

一方, 前立腺癌に関しては, 血清 IAP 値および IAP 陽性率とも stage C と stage D の間で有意差はみられず, 組織学的な分化度とも関連性は認められなかった。さらに, 前立腺癌患者における血清 IAP 値は, 前立腺癌の特異的な腫瘍マーカーとして信頼性の高い血清 PAP 値とも関連性を見出せなかった。今回の対象のなかには早期 (low stage) の前立腺癌患者が含まれていないため断言はできないが, 前立腺癌は血清 IAP の動態に関して他の悪性腫瘍とは異なった性格を有する可能性が示唆された。今後, さらに症例を増して検討する必要があると思われる。

経過中に癌死した4症例の血清 IAP 値を検討したところ, すべて死亡直前には 1,000  $\mu\text{g/ml}$  以上の高値を示しており, 血清 IAP 値の測定は予後判定に役立つものと考えられた。

症例1, 2で示したように, 血清 IAP 値は治療効果や再発, 再燃などの臨床経過を知るうえで有用な腫瘍マーカーであると考えられた。また, 血清 IAP 値の測定にあたっては, 症例1の再燃時にみられたように, 腫瘍細胞が産生する腫瘍マーカーの血清中の増加に比べ, 腫瘍に対する生体反応としてマクロファージなどによって産出される IAP の増加は少なくとも数日遅れること, さらに, 良性疾患患者における術後の血清 IAP 値の推移で示されたように, 通常術後1ヵ月以内は手術の影響により高値となることを考慮しておく必要があると考えられる。

## 結 語

1. 1985年6月から1986年9月までの間に当科で経験した症例をもとに, 尿路性器悪性腫瘍における腫瘍マーカーとしての血清 IAP の臨床的意義について検討した。

2. 血清 IAP 値の測定は, 腫瘍の早期診断やスクリーニング法として有用性があるとは言いがたいが, 800  $\mu\text{g/ml}$  以上の高値を示す症例に対しては悪性腫瘍の存在を疑って精査する必要がある。

3. 前立腺癌を除く尿路性器悪性腫瘍では, 血清



IAP 値の測定は stage 診断に有用である。

4. 進行前立腺癌においては、血清 IAP 値と stage、組織学的所見および血清 PAP 値との関連性は明らかではなかった。

5. 血清 IAP は、悪性腫瘍患者の予後判定や臨床経過を知るうえで有用な腫瘍マーカーである。

6. 血清 IAP 値は、腫瘍細胞が産出する腫瘍マーカーの上昇よりも少なくとも数日遅れて上昇する。

7. 血清 IAP 値は、手術侵襲により術後上昇するが、約 1 カ月後には術前の値に復する。

(本稿の要旨は、第36回日本泌尿器科学会中部連合総会において発表した。)

## 文 献

- 1) 松田好史, 本木宏昭, 北目文郎, 石田名香雄: 担癌マウス血清中に発見された免疫抑制活性を示す酸性蛋白. 医学のあゆみ **102**: 747-749, 1977
- 2) 石田名香雄, 田村啓二, 柴田芳実: 免疫抑制酸性蛋白の性状と癌患者における検出意義. 医学のあゆみ **115**: 423-433, 1980
- 3) 松田好史, 田村啓二, 北目文郎, 石田名香雄: 癌患者血清中に存在する免疫抑制酸性蛋白 (IAP) の性状と免疫抑制活性. 医学のあゆみ **105**: 154-157, 1978
- 4) 高田道夫: 産婦人科領域悪性腫瘍における Immunosuppressive Acidic Protein (IAP) ならびに免疫抑制蛋白と細胞性免疫能との関連性について. 癌と化学療法 **10**: 237-244, 1983
- 5) 澤田益臣, 松井義明, 奥平吉雄, 清水敏生, 高山克巳: 女性性器癌患者の Immunosuppressive acidic protein について. 日産婦誌 **35**: 605-611, 1983
- 6) 公文裕巳, 那須保支, 吉本 純, 尾崎雄治郎, 松村陽右, 大森弘之: 尿路性器癌における IAP (Immunosuppressive Acid Protein) の動態. その 1. 陽性率と免疫学的パラメーターとしての意義. 西日泌尿 **44**: 1409-1413, 1983
- 7) 公文裕巳, 大橋輝久: 泌尿器悪性腫瘍における IAP の意義. 西日泌尿 **45**: 304-305, 1983
- 8) 平山 隆, 菊地 秀, 森 芳正, 菊池金男, 田村啓二, 石田名香雄: 外科臨床における免疫抑制酸性蛋白 (IAP) および CEA 測定の意義. 癌と化学療法 **7**: 1076-1084, 1980
- 9) 多田 出, 大熊利忠, 本郷弘昭, 佐田英信, 田代征記, 宮内好正: 消化器外科領域における Immunosuppressive Acidic Protein (IAP) の臨床的意義. 癌の臨床 **29**: 315-320, 1983
- 10) 石田名香雄, 田村啓二: 癌関連蛋白-免疫抑制酸性蛋白 (IAP) を中心として. メディコピア **1**: 102-112, 1979
- 11) 菊池 秀, 平山 隆, 館田 朗・ほか: 癌患者血清中の免疫抑制酸性蛋白 (IAP) の癌診断および術後経過観察への応用. 癌と化学療法 **6**: 289-294, 1979
- 12) 松野正紀, 小針雅男, 松田好史・ほか: 膀胱における免疫抑制酸性蛋白 (IAP) の診断的意義. 胆と膵 **1**: 711-717, 1980
- 13) 古江 尚: IAP (Immunosuppressive Acid Protein). 癌と化学療法 **7**: 1331-1337, 1980
- 14) Javadpour N: Improved staging for testicular cancer using biologic tumor markers: A prospective study. J Urol **124**: 58-59, 1980
- 15) Skinner DG and Scardino PT: Relevance of biochemical tumor markers and lymphadenectomy in management of nonseminomatous testis tumors: Current perspective. J Urol **123**: 378-382, 1980
- 16) 玉田英世: 婦人科悪性腫瘍患者血清における immunosuppressive acidic protein の研究. 東医大誌 **43**: 63-80, 1985
- 17) 漆崎一朗: Biological response modifiers (BRM) 体液性物質. 癌と化学療法 **9** Supplement I: 128-139, 1982
- 18) 野田春夫: 慢性血液透析患者の細胞性免疫能に関する研究. 日本透析療法学会誌 **18**: 537-545, 1986

(1987年2月23日受付)